

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963 ⁽¹⁾

THÈSE

N°

409 ⁽²⁾

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre Jean Emile LE CLAIR
né le 22 Juillet 1930 à MORDELLES (Ille-et-Vilaine)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1963

FORME CURABLE D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
AVEC PURPURA THROMBOPENIQUE
ASSOCIEE A UNE NEPHROPATHIE AIGUE

Président : M. JULIEN-MARIE, Professeur

Paul LAUQUET Imprimeur, 15, rue du Bouloi PARIS-1^{er}

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR { Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR { Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{	JAYLE (M.-F.)
		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Embryologie		TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		JOANNON (P.)
Histologie		GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive		BOYER (J.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale		LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		N...
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N...
Pathologie respiratoire		TURIAT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
Physiologie	{	BINET (L.)
		BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale	{	DOGNON (A.)
		DJOURNO (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique		CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée		LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{	DESGREZ (P.)
Biologie médicale		POLONOVSKI (J.)
Hygiène et médecine préventive		BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie		DEPARIS (M.)
Physiologie		LÉVY (Mlle J.)
Physique médicale		PARROT (J.)
		KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	
Clinique cardiologique (Broussais)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique gynécologique (Broca)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-social du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique stomatologique (Pitié)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	
Clinique toxicologique	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
Séméiologie médicale	
Séméiologie et clinique chirurgicales	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

MM.

REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
LEGER (L.)
ABOULKER (P.)
PATEL (J.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
FÈVRE (M.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
GAUDART d'ALLAINES (F. de)
MATHEY (J.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
CATHALA (J.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
HAMBURGER (J.)
MARCHAL (G.)
CASTAIGNE (P.)
MILLIEZ (P.)
LENÈGRE (J.)
JUSTIN-BESANÇON (L.)
BROUET (G.)
BARIÉTY (M.)
SÈZE (S. de)
DREYFUS (G.)
KOURILSKY (R.)
DEBRAY (C.)
GENNES (L. de)
DEROT (M.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LACOMME (M.)
MERGER (R.)
VARANGOT (J.)
RENARD (G.)
AUBRY (M.)
LELONG (M.)
MARIE (J.)
BERNARD (E.)
MICHAUX (L.)
COSTE (F.)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
PADOVANI (P.)
DOMART (A.)
POILLEUX (F.)
COUVELAIRE (R.)
TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	
----------	-------

BOUR (H.)
LHERMITE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.		MM.		
Anatomie	{	CABROL (C.)	Médecine du travail ... ALBAHARY (C.)	
		COUINAUD (C.)	Neuro-chirurgie PERTUISET (B.)	
		GILLOT (C.)	Neurologie LAPRESLE (J.)	
		OLIVIER (G.) Pr. s. ch.		
Anatomie pathologique	{	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) Pr. s. ch.	{	GRANJON (A.)
		ABELANET (R.)		HERVET (E.)
		CHOMETTE (G.)		LE LORIER (G.)
		GOUYGOU (Ch.) m. conf.		LEVY (J.)
		NEZELOFF (Ch.)		MORIN (P.)
		ORCEL (L.)		MUSSET (R.)
Anesthésiologie	{	PAILLAS (J.)	ROBEY (M.)	
			SENEZE (J.)	
Bactériologie	{	KERN (E.)	SUREAU (C.)	
		VOURC'H (G.)	THOYER-ROZAT (J.)	
		BARBIER (P.) Pr. s. ch.		
		CHRISTOL (D.)		
Biochimie médicale	{	LE MINOR (L.)	{	BRÉGEAT (P.)
		TOURNIER (P.)		DUBOIS (A.)
		BAULIEU (Et.) m. conf.		SARAUX (H.)
		BOURILLON (R.)		
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	{	CARTIER (P.)	{	JUDET (R.)
		DREYFUS (J.-Cl.)		MEARY (R.)
		GONNARD (P.)		POSTEL (M.)
		KRUH (J.)		RAMADIER (J.)
		JEROME (H.)		
Carcinologie	{	PLAS (F.)	{	DEBAIN (J.)
		BOIRON (M.)		PIALOUX (P.)
		DENOIX (P.)		
		MATHE (G.)		
		SELIGMANN (M.)		
Dermato-Syphiligraphie	{	CIVATTE (J.)	{	GOLVAN (Y.)
		DUPERRAT (B.)		LAPIERRE (J.)
Electro-Radiologie	{	LEDOUX-LEBARD (G.)	{	BARCAT (J.)
				BINET (J.-P.)
Hématologie	{	BESSIS (M.)	{	CERBONNET (G.)
		BILSKI-PASQUIER (G.)		CHATELIN (C.-L.)
		DAUSSET (J.)		DUBOST (Ch.)
		DUHAMEL (G.)		DUBOST (Cl.)
Histologie	{	COUJARD (R.) Pr. s. ch.	{	FAUREL (J.)
		MAROIS (M.)		GARBAY (M.)
		RACADOT (J.)		FLABEAU (F.)
				GARNIER (H.)
Hydrologie	{	BESANÇON (F.)	{	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
		CORNET (A.)		GERMAIN (A.)
Hygiène	{	BOYER (J.) Pr. s. ch.	{	LATASTE (J.)
		BLANCHER (G.)		LOYGUE (J.)
		CORRE-HURST (Mme L.)		MERCADIER (M.)
		SAPIN-JALOUSTRE (H.)		NATALI (J.)
Maladies infectieuses	{	BASTIN (R.) Pr. s. ch.	{	PELLERIN (D.)
		DUPONT (V.)		PERROTIN (J.)
		FOURNIER (E.)		ROBERT (H.)
Médecine légale	{	GUENIOT (M.)	{	THOMERET (G.)
		HADENGUE (A.)		
			Pathologie chirurgicale	
			{	SCHNEIDER (J.)
				BENHAMOU (J.-P.)
				BERTHAUX (P.)
				BOIVIN (P.)
				CROSNIER (J.)
				HARTMANN (L.)
			{	LÉPER (J.) Pr. s. ch.
				MAURICE (J.)
				MIKOL (Cl.)
				RICHEL (G.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale ...	AUSSANNAIRE (M.)	Physiologie	BARRES (G.)
	BOUVIER (J.)		DEJOURS (P.) Pr. s. ch.
	BOUVRAIN (Y.)		DURAND (J.)
	BRICAIRE (H.)		GIRARD m. conf.
	BRISAUD (H.)		HUGELIN (A.)
	BROCARD (H.)	Physique médicale	SCHERRER (J.)
	BUGE (A.)		CHANTEUR (J.)
	CATINAT (J.)		GOUGEROT (L.)
	CHRÉTIEN (J.)		m. conf., Pr. s. ch.
	COBLENTZ (B.)		GREMY (F.) m. conf.
	CONTAMIN (F.)		MILHAUD (G.)
	COURY (C.)		PELLERIN (P.)
	ÉTIENNE (J.-P.)	Pneumo-phthisiologie	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	FREZAL (J.)		TUBIANA (M.) m. conf.
	FRITEL (D.)		KREIS (B.)
	HENNEQUET (A.)	Psychiatrie	MEYER (A.)
	HIMBERT (J.)		RENAULT (P.)
	HOUSSET (E.)	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	LAROCHE (Cl.)		DUCHE (D.)
	LESOBRE (R.)		FLAVIGNY (H.)
	LEVEQUE (B.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	MACREZ (Cl.)		Pr. s. ch.
	MOREAU (L.)	Stomatologie	CERNEA (P.)
	NICK (J.)		CHAPUT (Mme A.)
	ROYER (P.)		m. c. agr.
Pédiatrie-Puériculture ...	TOURNEUR (R.)	Thérapeutique	GRELLET (M.)
	WOLFROMM (R.)		CHASSAGNE (P.)
	LAFOURCADE (J.)		MARCHE (J.)
	LEPERCQ (G.)	Urologie	AUVERT (J.)
	MANDE (R.)		MOULONGUET (A.)
Pharmacologie	MOZZICONACCI (P.)		QUENU (L.)
	POLONOVSKI (C.)		
	ROSSIER (A.)		
	VIALATTE (J.)		
	BOISSIER (J.)		
	LECHAT (P.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale ...	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	RAMBERT (P.)		BARUK (H.)
	THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique ..	KUSS (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.)		
	MAYER (M.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FORME CURABLE D'ANÉMIE

HÉMOLYTIQUE AVEC PURPURA

THROMBOPENIQUE ASSOCIÉE A UNE

NEPHROPATHIE AIGUE

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE,

*Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,*

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,

Officier de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE,

Le Professeur agrégé Robert MALLET,

Médecin de l'Hôpital Hérold,

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse lors de mon externat dans son service. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur Françoise BONNENFANT,

ancien Interne des Hôpitaux de Paris,

Médecin-Assistant de l'Hôpital Hérold,

qui m'a beaucoup aidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'elle veuille bien être assurée de ma respectueuse gratitude.

A MES MAITRES D'EXTERNAT DANS LES HOPITAUX
DE PARIS :

Monsieur le Docteur GUEUELLETTE,
Monsieur le Docteur BOURGEOIS,
Monsieur le Docteur ANTONELLI,
Monsieur le Professeur agrégé CATINAT,
Monsieur le Professeur GRASSET,
Monsieur le Professeur CATHALA,
Monsieur le Professeur agrégé MANDE,
Monsieur le Professeur agrégé ROSSIER.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE PARIS.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE MON JURY DE THESE.

INTRODUCTION

*A l'occasion d'une observation dont la symptomatologie clinique associait
une anémie hémolytique,
un purpura thrombopénique,
une néphropathie,*

*et dont l'évolution fut favorable, il nous paraît intéressant de situer ce tableau dans
le cadre des maladies qui s'en rapprochent :*

la maladie de Moschcowitz,

la maladie de Gasser,

la maladie décrite récemment par Royer, Mme Habib et Mathieu.

*Si celles-ci comportent des éléments cliniques très proches de ceux de notre
observation, le pronostic en est, par contre, totalement différent, puisque ces trois
maladies ont une évolution constamment défavorable.*

*A la lumière de trente cas comparables à notre observation, relevés dans la
littérature, nous tenterons de dégager une synthèse clinique de la forme curable
de ces maladies.*

*Nous terminerons cette étude par un examen des différentes hypothèses proposées
pour l'explication pathogénique de ce triple syndrome.*

O... Sylvie est née le 28 mai 1957 ; son poids de naissance était de 3,550 kg. Bien portante, et sans antécédent pathologique notable, elle tombe malade à l'âge de huit mois et demi.

Le 8 février 1958, elle vomit et devient pâle.

Deux jours après, la pâleur s'accroît et les urines de l'enfant deviennent rougeâtres ; la température est à 37°, 5. Le médecin consulté constate une ecchymose sous-linguale.

Le lendemain, la température est à 39°, les urines teintent toujours les couches en rose (s'agit-il d'une hématurie ou d'une hémoglobinurie ? Il n'y a pas d'examen de laboratoire pour nous le préciser). Le médecin qui constate une nouvelle ecchymose, cette fois dans la région péri-anale, demande un hémogramme.

Vingt-quatre heures après, la malade a de nouveaux vomissements, elle est prostrée, la pâleur s'intensifie. .

L'enfant est alors hospitalisée.

Le 12-2-1958. — A son entrée dans le service, on constate :

- Une pâleur intense ;
- Une ecchymose péri-anale ;
- Deux éléments hémorragiques sur la lèvre et la langue ;
- Les urines sont toujours colorées en rouge ;
- Le foie déborde de un travers de doigt et demi ;
- La rate est juste perceptible ;
- Il n'y a pas d'adénopathie, la gorge est propre, la température est à 37°, 2 ;
- Le poids est de 8,300 kg.

Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal.

Le 13-2-1958. — La numération formule sanguine fournit les résultats suivants :

Globules rouges	1 830 000	
Réticulocytes	3,35 %	
Anisocytose - Anisochromie		
Erythroblastes acidophiles	20 %	
Plaquettes	76 000	
Globules blancs	45 200	
Poly. neutro.	44 %	} 50,5 %
Métamyélo	6,5 %	
Lymphocytes	31 %	} 35 %
Grds lymph.	4 %	
Plasmocytes	0,5 %	
Cellules blastiques	14 %	

Du fait de la constatation des cellules blastiques, le diagnostic évoqué fut celui de leucose aiguë que l'évolution infirma rapidement.

Ultérieurement, l'hématologue réexamina les lames de sang : « Les cellules, appelées "blastiques", correspondent au petit leucoblaste indifférencié caractéristique de leucose aiguë ; toutefois, l'aspect dense, ramassé, l'absence de cytoplasme réalisant l'aspect de cellules en souffrance, on se doit d'exiger un examen de la moelle osseuse pour confirmer le diagnostic de leucose... sur le plan simplement morphologique, on ne peut les changer de nom. »

Ce fait nous a paru intéressant à signaler.

Une transfusion sanguine de 50 ml est faite (A Rh +). La prednisone est prescrite à la dose quotidienne de 20 mg.

Le 14-2-1958. — Etat stationnaire.

- La rate est palpable ;
- On entend un souffle cardiaque systolique anémique ;
- Aucune autre manifestation hémorragique ;

- L'enfant semble souffrir quand on l'examine et qu'on lui palpe les os longs ;
- La tension artérielle est à 8/5 ;
- Le signe du lacet est positif ;
- Les urines sont toujours rouges ;
- Des radiographies de la totalité du squelette (crâne compris) ne mettent en évidence aucune anomalie.

Quotidiennement et pendant trois jours, une transfusion sanguine de 75 ml est pratiquée.

L'état général de l'enfant s'est rapidement et considérablement amélioré.

Au 10^e jour de l'évolution, la maladie se caractérise par :
une anémie accompagnée d'un
purpura thrombopénique.

Le 18-2-1958, une nouvelle numération-formule sanguine montre une amélioration :

Globules rouges	3 600 000
Hémoglobine	65-70 %
Anisocytose légère	
Erythroblastes acidophiles ..	5 %
Globules blancs	7 800
Polys. neutro.	78 %
Lymphoc.	15 %
Grds Lymphoc.	3 %
Métamyélocytes	4 %
Réticulocytes	17 %
Aucune cellule anormale	
Plaquettes	280 000/mm ³

La bilirubinémie directe est à 2 mg %.

— indirecte à 5 mg %.

Dans les urines, il y a des traces d'urobiline et de l'hémoglobine en grande quantité.

Le dosage du stercobilinogène fécal montre le résultat suivant : 500 mg.

Une fonction médullaire apporte ces résultats :

Promyélocytes	N	2,5 %	}	29 %
Myélocytes	N	9 %		
	E	0,5 %		
Métamyélocytes	N	7 %		
	E	0,5 %		
Granulocytes	N	8,5 %	}	53 %
	E	1 %		
Proérythroblastes		1 %		
Erythroblastes basophiles		8 %		
Polychromatophiles		20 %	}	18 %
Orthochromatophiles		22 %		
Pycnoses		2 %		
Lymphocytes		17,5 %	}	18 %
Monocytes		0,5 %		
Mégacaryocytes		présence		

Donc, pas de cellules anormales. Très forte érythroblastose.

Le 19-2-1958. — L'atténuation de la coloration des urines permet l'examen d'un culot urinaire qui montre un sédiment fait de :

- Nombreuses hématies (140-150 par champ) ;
- Quelques cellules épithéliales ;
- De très rares leucocytes ;
- De rares débris de cylindre granuleux.

Il n'y avait ni germe *ni albumine*.

Ce même jour, une numération formule sanguine donne :

Globules rouges	2 640 000	
Hémoglobine	60 %	
Forte anysocytose		
Forte poikilocytose		
Anisochromie		
Globules blancs ..	7 400	
Poly. neutro.	55 %	} 66 %
Poly eosinophiles	1 %	
Métamyélocytes	7 %	
Myélocytes	3 %	
Lymphocytes	13 %	} 29 %
Grands Lymphocytes	16 %	
Plasmocytes	5 %	
Erythrocytes - Acidophiles ..	2 %	

L'état général de l'enfant est toujours bon ; elle ne vomit pas, les selles sont normales ; son poids augmente : elle pèse maintenant 8 700 g (gain de 400 g en une semaine).

En cinq jours, du 19 au 24 février 1958, le nombre de globules rouges passe de 2 640 000 à 2 890 000, sans nouvelle transfusion. Dans le même laps de temps, les formes jeunes de leucocytes ont disparu du sang circulant.

Le 25-2-1958, un nouveau bilan est fait dont voici les résultats :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	2 890 000	
Hémoglobine	65 %	
V.G.	1,1 %	
Globules blancs	10 600	
Poly. neutro.	46 %	
Lymphocytes	23 %	} 45 %
Grands lymphocytes	22 %	
Monocytes	9 %	
Bilirubinémie directe	2 mg ‰	
Bilirubinémie indirecte	5 mg ‰	
Urobilinurie	+	
Hémoglobinurie	±	
Sténobilinogène fécal	120 mg	

Culot urinaire :

Albumine	+++
	Assez nombreuses hématies (18 à 20 par champ).
	Assez nombreuses cellules épithéliales.
	Rares leucocytes.
	Très nombreux cylindres granuleux et quelques cylindres épithéliaux.

Urée sanguine 0,90 g ‰

A l'examen clinique, on remarque un bon aspect général, mais aussi une gorge rouge, sans fièvre.

Au 17^e jour de la maladie s'est individualisé un syndrome rénal caractérisé par :

- L'albuminurie importante ;
- L'hématurie massive ;
- La présence de cylindres granuleux urinaires ;
- L'élévation de l'urée sanguine à 0,90 g ‰.

Il s'agit donc d'une glomérulo-néphrite.

La maladie a ainsi associé :

- une anémie hémolytique ;
- un purpura thrombopénique ;
- une glomérulo-néphrite.

Le traitement est poursuivi ; il comprend maintenant :

- De la pénicilline : 1 000 unités (prescrite en raison de l'angine) ;
- De la vitamine B 12 à 1 000 γ par voie intra-musculaire trois fois par semaine ;
- Du sous-carbonate de fer : 2 g par jour.

La prednisone est progressivement diminuée et stoppée au 23^e jour de la maladie (le 7 mars 1958).

EVOLUTION

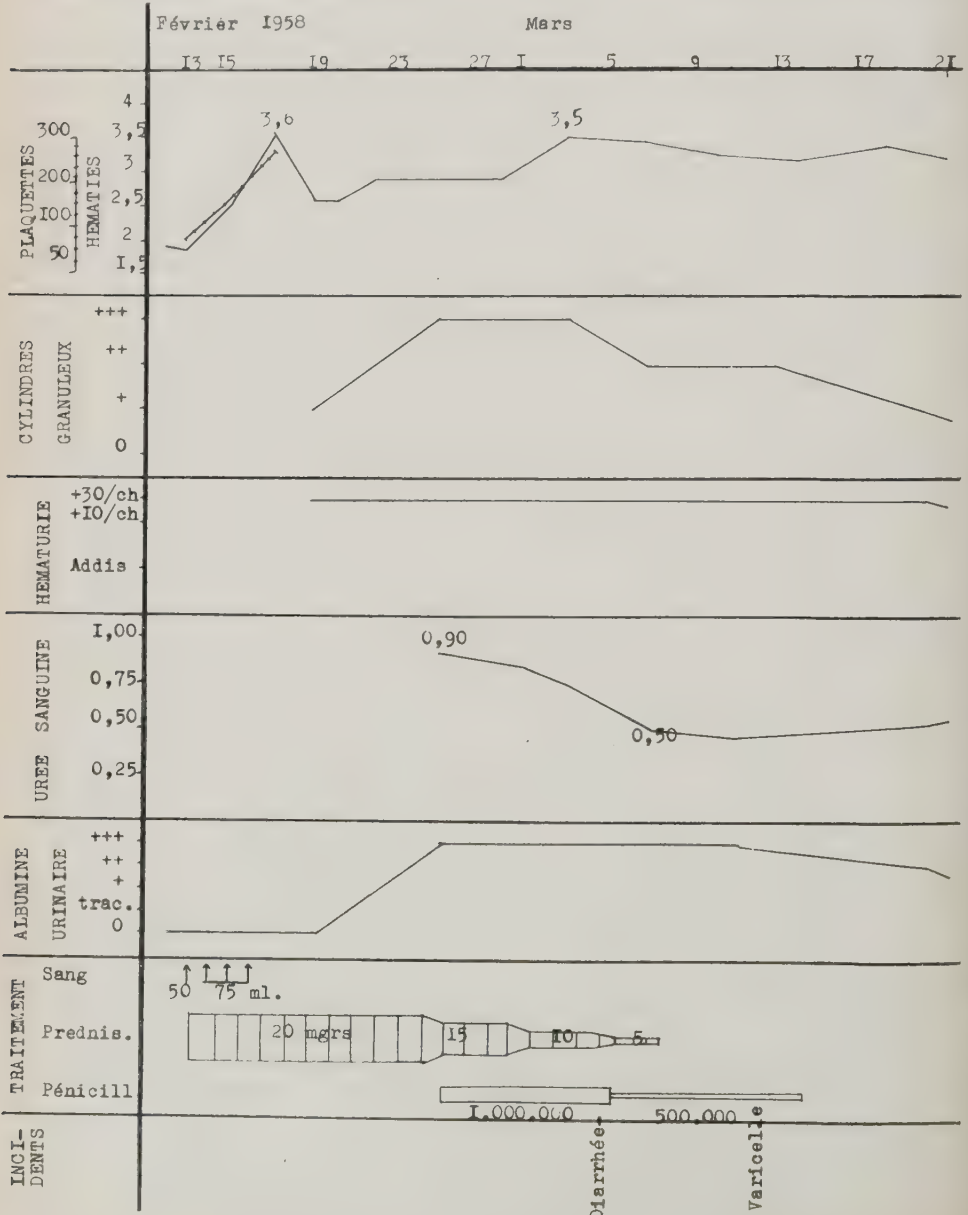
Plusieurs incidents ont émaillé l'évolution immédiate de la maladie.

1° Une diarrhée, au 22^e jour, faite de quatre selles liquides en 24 heures. Elle n'a eu aucune incidence sur le comportement général, mais il y eut une chute de poids de 450 g en deux jours. Une coproculture n'a donné que des résultats négatifs : pas de colibacilles pathogènes, pas de staphylocoques, pas de shigella, pas de salmonelles.

La diarrhée n'ayant duré que 24 heures, aucune modification n'a été apportée au régime, aucun médicament n'a été ajouté.

2° D'autre part, la *varicelle*, le 12 mars 1958. Elle fut accompagnée d'une petite poussée fébrile durant quatre jours et d'une nouvelle chute de poids. Le cortancyl avait été normalement stoppé cinq jours auparavant. Cette fois encore, aucun nouveau traitement ne fut prescrit.

La maladie est dominée par l'évolution de l'atteinte rénale. Cette évolution sera suivie grâce au taux d'urée sanguine, et dans les urines sur la présence d'albumine, d'hématies, de cylindres granuleux.



Les courbes sont très explicites :

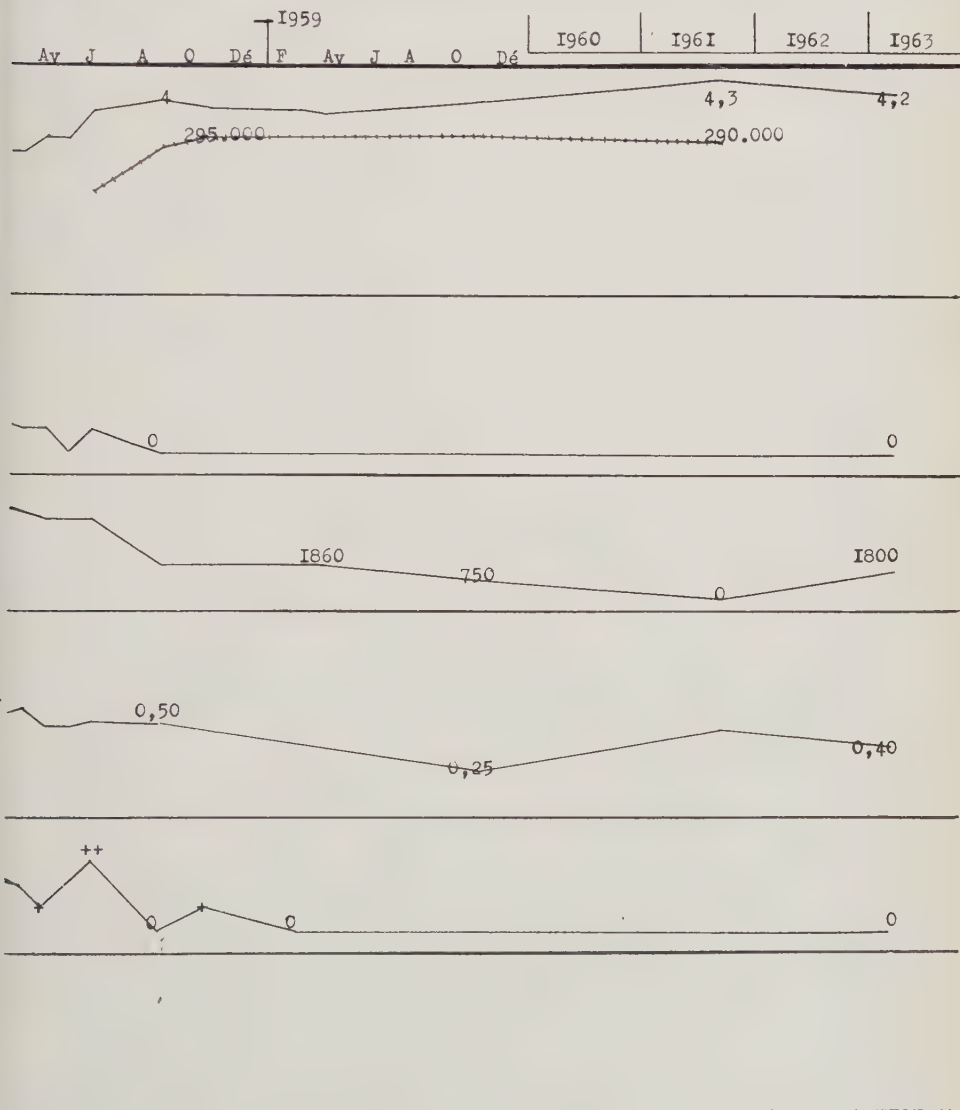
Ainsi le premier élément à s'améliorer est le taux de l'urée sanguine : en dix jours, il passe de 0,90 g % à 0,50 g % et restera à ce chiffre durant sept mois, pour décroître ensuite très progressivement.

A peu près dans le même temps, on notait une disparition lente des cylindres granuleux qui ont totalement disparu en septembre 1958.

Le taux de l'albumine urinaire est resté à +++ durant environ un mois ; la protéinurie a entièrement disparu en sept mois.

Enfin, pendant sept mois, les hématies ont été comptées dans les urines à un chiffre élevé : de 10 à 30 par champ à l'examen direct. Un an après, le compte d'Addis révélait 1860 hématies/minute.

C'est donc le taux de l'urée sanguine qui est le premier signe rénal à décroître. Mais il fut aussi le dernier à atteindre un chiffre normal, après un an d'évolution.



Angine

Angine

L'enfant, sur la demande de sa mère, fut autorisée à sortir le 22 mars 1958. Voici les résultats des examens faits avant la sortie :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	3 280 000	
Hémoglobine	70 %	
Globules blancs	4 200	
Poly. neutro.	58 %	} 60 %
Poly. éosinophiles	2 %	
Lymphocytes	28 %	} 38 %
Grands lymphocytes	10 %	
Monocytes	2 %	
Micro-urée sanguine	0,60 g ‰	
Albumine urinaire	++	

Culot urinaire :

Sédiment peu important.
 De nombreuses hématies (25 à 30 par champ) à l'examen direct.
 De rares cylindres granulo-hématiques et quelques débris de cylindres granuleux.
 Rares leucocytes.
 Fer sérique 90 8 %
 Résistance globulaire normale
 A.S.O. 25 unités
 B.W. sanguin négatif

EVOLUTION PLUS LOINTAINE

Après sa sortie, l'enfant est revue régulièrement en consultation. Un traitement lui fut prescrit.

- Vitamine B 12 par os à la dose de 60 8 par jour durant un mois ;
- Glutamate ferreux : une ampoule par jour durant un mois ;
- Enfin, un régime sans sel est conseillé mais qui devient moins strict deux mois après.

Cliniquement l'enfant se développe normalement.

Bon état général, poids régulièrement croissant, elle conserve dans l'ensemble un bon appétit, le teint devient normalement coloré.

Toutefois deux angines sont à signaler depuis sa sortie d'hôpital, elles n'ont amené aucun trouble de l'état général ni aucune perturbation des examens biologiques.

Les examens de laboratoire montrent une évolution favorable des fonctions rénales et de la formule sanguine, mais assez lente.

L'anémie se répare progressivement ; il y a 4 000 000 d'hématies par millimètre cube en septembre 1958 (sept mois après le début), ce taux ne variera plus par la suite, et 275 000 plaquettes.

Le taux de l'urée sanguine se maintiendra longtemps à 0,50 g ‰. A partir de septembre 1958, il diminuera très lentement pour atteindre le chiffre de 0,25 g en octobre 1959.

L'albuminurie disparaît en septembre 1958, réapparaissant d'une manière transitoire et en petite quantité, deux mois après.

Les cylindres granuleux ne sont plus décelés dans les urines à partir de septembre 1958.

Enfin l'hématurie microscopique sera l'élément le plus lent à disparaître. En mars 1959 (un an après le début de la maladie) le débit-minute des hématies était de 1 860. En octobre 1959, il était descendu à 750.

En septembre 1961, l'enfant fut à nouveau hospitalisée durant huit jours, pour des examens complémentaires.

Elle a quatre ans, pèse 18,200 kg, mesure 1,35 m.

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	4 320 000	
Hémoglobine	85 %	
V.G.	0,98 %	
Globules blancs	4 800	
Polys. neutro.	61 %	} 64 %
Polys. eosino.	3 %	
Lymphocytes	31 %	} 34 %
Grands lymph.	3 %	
Monocytes	2 %	
Plaquettes	290 000	

Culot urinaire :

Urine claire.

Sédiment léger avec de rares sels amorphes.

Quelques cellules épithéliales.

Ni hématie, ni leucocyte.

Résultats confirmés par le compte d'Addis : ni hématie, ni leucocyte.

— Urée sanguine à 0,50 g ;

-- Il y a 35 g d'urée par litre d'urine.

Une épreuve de Van Slyke fut réalisée, qui donna comme cléarence moyenne de l'urée : 68 %.

Dernière épreuve : celle de Volhard.

Quantité bue à 8 heures	360 ml
Urines émises de 8 heures à 12 heures	353 ml
Urines émises de 12 heures à 8 heures	260 ml
Densité urinaire en début d'épreuve	1 022
— — à 9 heures	1 003 (minimum)
— — à 8 heures le lendemain ..	1 027 (maximum)
	Cl 1 g %
Dans les urines les moins denses ..	
	Urée 4,75 ‰
	Cl 7 g %
Dans les urines les plus denses	
	Urée 32,5 ‰

Ainsi le bilan fait, après trois ans et demi, se révèle très satisfaisant. La vaccination D.T. Coqueluche, faite quelques mois après, n'a apporté aucune perturbation rénale.

Enfin, en janvier 1963 (cinq ans après la maladie), une dernière série d'examens est effectuée. Résultats :

Numération-formule sanguine :

Globules rouges	4 200 000
Hémoglobine	85 %
V.G.	1 %
Globules blancs	7 800

Poly. neutro.	48 %	}	52 %
Poly. eosino.	4 %		
Lymphocytes	31 %	}	47 %
Grands lymphocytes	16 %		
Monocytes	1 %		

Culot urinaire :

Sédiment peu abondant, quelques cellules.
Ni cylindre.
Ni hématie.
Ni leucocyte.

Urée sanguine 0,40 g %

Compte d'Addis :

Hématies 1 800
Leucocytes 0,

Tension artérielle : 10/7.

L'enfant se porte très bien.

ENQUETE ETIOLOGIQUE

L'étude des antécédents familiaux n'a apporté aucun renseignement. Les parents sont en bonne santé. Une fille, aînée de quatre ans, est bien portante.

L'enquête étiologique a été orientée dans des voies différentes.

1° *L'étude immuno-hématologique* a été faite dans le laboratoire du Professeur Agrégé Dausset ; il n'y avait pas d'anti-corps-anti-hématies (iso-anti-corps spécifiques ; auto-agglutinines) ni d'anti-corps anti-plaquettes.

2° *Recherche d'un toxique.*

Un des murs de la salle à manger familiale avait été repeint un mois avant. Il s'agissait d'une peinture à l'huile de lin, traitée aux silicones et mélangée à de l'essence « White-Spirit ». Quinze jours environ avant le début de la maladie, l'enfant avait eu trois suppositoires de Chloramphénicol.

L'enfant n'avait absorbé ni farine de fève ni médicaments connus comme pouvant avoir des effets hémolytiques.

3° *Recherche d'un déficit enzymatique.*

Trois enzymes érythrocytaires ont été recherchés et dosés.

— Glucose-6-phosphate déshydrogénase : 177 un. %
(taux normal : 141 un. $\pm$ 28).

— Pyruvate-kinase : 3,22 un. %
(taux normal : 2 à 4 un.).

— 6 phospho-gluconique déshydrogénase : 108 un. %
(taux normal : 90 un. % $\pm$ 20).

En résumé :

Aucun antécédent familial.
Pas de notion nette de toxique.
Pas de déficit enzymatique érythrocytaire.

DISCUSSION

L'association d'une anémie hémolytique et d'une néphropathie a dominé le tableau clinique observé chez notre malade.

De tels signes peuvent-ils être en dépendance l'un de l'autre ? Cela n'est pas totalement impossible mais nous paraît très peu vraisemblable.

A) Au cours de l'insuffisance rénale, apparaît presque constamment une anémie modérée, normochrome, normocytaire, sans réticulocytose, en rapport principalement avec une insuffisance érythropoïétique.

Cependant, on connaît quelques cas où l'anémie des néphropathies s'accompagne d'une activité médullaire excessive.

Quoiqu'il en soit, notre observation n'entre pas dans ce cadre puisque l'anémie semble avoir précédé la néphropathie, surtout qu'elle a été importante, et qu'elle s'est accompagnée d'une réaction érythroïétique évidente.

B) Certaines anémies hémolytiques sont à l'origine de néphropathies ; les causes en sont nombreuses et nous ne ferons que mentionner :

- Les intoxications par des médicaments tels que : sulfamides, P.A.S., cryogénine, phénacétine, quinine ;
- Certaines affections virales ;
- Des anémies hémolytiques congénitales par malformation des hématies, telles que la maladie de Minkowski-Chauffard, certaines dyshémoglobinoses, bien que ces dernières soient rarement à l'origine d'une atteinte rénale.

L'atteinte rénale se traduit habituellement en pareil cas, par une tubulopathie. Chez l'enfant, elle est ordinairement bénigne ; dans le cas de notre petite malade, la néphrite fut, au contraire, sévère et de type glomérulaire.

La très exceptionnelle survenue d'une glomérulo-néphrite au cours d'une anémie hémolytique fut, à notre connaissance, signalée qu'une seule fois par Dreyfus B. au cours d'une anémie par auto-anticorps.

C) Quant à l'apparition d'hémorragies au cours d'une insuffisance rénale, elle n'est pas très fréquente et ne se voit que lors d'une néphrite chronique ou d'une tubulopathie aiguë à la phase terminale.

Notre cas clinique ne s'intègre donc absolument pas dans ce cadre, d'autant plus que le syndrome purpurique a été contemporain, voire antérieur à la néphropathie.

Par contre, la triade symptomatique qui groupe :

- une anémie hémolytique,
- une néphropathie,
- un purpura thrombopénique,

est actuellement bien connue depuis les descriptions de :

- Moschcowitz en 1925,
- Gasser en 1955,
- Royer, Mme Habib et Mathieu en 1958.

**

La description de Moschcowitz fut reprise par Singer en 1954. Du syndrome de Moschcowitz, on rapproche :

- La microangiopathie thrombotique de Symmers (M.A.T.) ;
- Le syndrome de purpura thrombopénique avec anémie hémolytique acquise de Evans.

C'est une affection décrite pour la première fois par Moschcowitz sous le nom de purpura thrombopénique thrombotique ou d'« anémie aiguë fébrile avec thrombose hyaline des artérioles et des capillaires terminaux », pour laquelle Symmers a proposé le terme de « microangiopathie thrombotique » (M.A.T.).

Cette maladie touche surtout les adultes ; peu nombreux sont les cas infantiles cités dans la littérature : six observations concernant les nourrissons ont été faites à ce jour.

Souvent précédé d'infection intestinale ou respiratoire, le début est brutal. La maladie rapidement constituée, comprend :

- Une fièvre modérée ;
- Une anémie hémolytique importante non de type anticorps ;
- un purpura thrombopénique associé à des hémorragies viscérales ;
- un syndrome rénal, à type de glomérulo-néphrite, secondaire ;
- Des troubles nerveux à peu près constants et assez curieux : troubles mentaux ou lésions neurologiques focales ou crises convulsives généralisées, dont l'évolution est fugace : « allant et venant ».

La maladie est rapidement mortelle. Le diagnostic repose sur les lésions anatomopathologiques, qui sont :

Une atteinte vasculaire :

Atteinte des artérioles précapillaires et des capillaires :

- a) Destruction par thrombus finement granuleux s'il est jeune ; plus compact s'il est vieux. Ainsi, oblitération plus ou moins complète des vaisseaux ;
- b) Modification de l'endothélium : gonflement et aspect vacuolaire de certaines cellules ;
- c) Amas sous-endothéliale de substance hyaline ou fibrineuse saillant dans la lumière ;
- d) Absence de réaction inflammatoire vasculaire ou périvasculaire.

Une atteinte glomérulaire :

- Thrombose fibrinoïde des capillaires glomérulaires ;
- Prolifération endothéliale parfois intense ;
- Dilatation et turgescence des capillaires glomérulaires gorgés de sang.

Une atteinte tubulaire : moindre.

- Dilatation des tubes surtout proximaux ;
- dégénérescence épithéliale tubulaire sans nécrose.

Les lésions vasculaires siègent dans de nombreux organes : reins, myocarde, encéphale, poumons, surrénales, pancréas, intestins.

Discussion.

Cette maladie s'individualise donc, par ses lésions de micro-angiopathie thrombotique généralisée. Ce qui a permis de reconnaître comme authentique des syndromes de Moschcowitz :

en l'absence de purpura thrombopénique,
ou avec des lésions rénales graves.

Comme pour notre petite malade, nous n'avons pas de critère anatomo-pathologique, la différence essentielle réside dans l'évolution. Le syndrome de Moschcowitz est constamment mortel. Notre petite malade a guéri.

**

En 1955, Gasser a décrit sous le nom de « syndrome hémolytique urémigène » une maladie qu'il définit ainsi : « Une hémolyse aiguë intra-vasculaire d'installation brutale et de cause inconnue, associée à une manifestation rénale aiguë et à un purpura thrombopénique. »

Il la complète par un syndrome neurologique — maladie, donc, cliniquement identique à celle que nous étudions, mais qui présente quelques particularités.

- 1° Des signes rénaux graves avec anurie terminale ;
- 3° Des lésions anatomo-pathologiques particulières, mais non pathognomoniques,
- 2° Une évolution mortelle ;
dont la description complète est donnée par Lelong et Joseph et qui réalisent la *nécrose corticale rénale bilatérale et symétrique*.

Son importance va de la simple glomérulo-nécrose pure, jusqu'à l'infarctissement rénal total, par l'intermédiaire de plus grosses nécroses isolées.

En quoi consistent ces lésions de nécrose corticale rénale ?

Macroscopiquement, la surface des reins est recouverte de taches violacées plus ou moins grandes. A la coupe, seule la zone corticale est atteinte ; elle est parsemée, comme la surface des reins, de taches violacées, hémorragiques et de taches jaune d'or, entremêlées. La zone médullaire est normale ou congestive. En cas de nécrose massive, tout le cortex rénal est blanc jaunâtre, strié dans le sens radiaire de stries sombres.

Histologiquement, il s'agit d'une nécrose de coagulation intéressant et tubes et glomérules. Au niveau des tubes, le cytoplasme cellulaire devient granuleux, acidophile. Les noyaux se pycnosent et se lysent. C'est ce même processus qui intervient pour les glomérules, et ici aussi les noyaux se lysent.

Entre les tubes et les glomérules existe un peu d'œdème.

A côté de ces zones de nécrose pure, on voit d'autres zones où la nécrose tubuloglomérulaire s'associe à une congestion vasculaire intense et à une très importante érythrodiapédèse interstitielle, rendant compte de l'aspect macroscopique en taches sombres violacées, hémorragiques. Même dans la zone élective du cortex où elle est la plus importante, la nécrose est en îlots, séparés les uns des autres par des portions de cortex moins atteint.

Quand l'évolution clinique a duré un certain temps, on peut observer des images de régénération tubulaire dans d'anciens foyers de nécrose.

Intéressante est la constatation d'altérations vasculaires d'organes autres que le rein. Campbell, Sriver, Duff ont apporté quelques observations de nécrose hémorragique parcellaires du foie, rate, surrénale, encéphale, intestins surtout.

Discussion.

Cliniquement, c'est la maladie qui se rapproche le plus de celle de notre petite patiente. Mais, en l'absence de vérification anatomique, nous ne pouvons affirmer l'identité de ces deux syndromes.

Ici encore, la seule et importante différence réside dans le pronostic opposé : le syndrome de Gasser est toujours mortel.



La maladie décrite par Royer, Mme Habib et Mathieu ne comporte aucune particularité clinique, puisqu'elle associe aussi la quadruple symptomatologie que nous connaissons :

anémie hémolytique,
purpura thrombopénique,
néphropathie,
signes nerveux,

mais elle s'individualise par deux faits :

- a) Les lésions anatomo-pathologiques qui sont une M.A.T. à localisation exclusivement rénale. Se basant sur un assez grand nombre d'exams anatomiques, Mme Habib pense que la lésion primitive est vasculaire ; celle-ci provoque l'atteinte glomérulaire ; tandis que Bouissou croit au processus inverse.
- b) L'évolution mortelle constante.

Comme pour les deux syndromes précédents, le dernier caractère est l'élément distinctif essentiel entre cette maladie et la nôtre.

Conclusion.

Les trois maladies que nous venons d'examiner rapidement, ont en commun :

- Leur quadruple symptomatologie ;
- Leur pronostic léthal ;

mais diffèrent entre elles par leurs lésions anatomiques :

- Une M.A.T. généralisée dans le syndrome de Moschcowitz ;
- Une M.A.T. à localisation exclusivement rénale dans la maladie décrite par Royer et Coll ;
- Une nécrose corticale rénale bilatérale dans le syndrome de Gasser.

Faut-il donc envisager des formes curables de ces maladies, puisque notre petite malade, après un tableau clinique identique a guéri en quelques mois ?

Nous avons parcouru la littérature et retrouvé, en effet, 30 cas de maladies très comparables et dont le pronostic fut favorable.

ETUDES DES FORMES CURABLES

Il existe à l'heure actuelle, dans la littérature, une trentaine de cas de maladies curables groupant constamment :

une anémie hémolytique,
une néphropathie,

et plus inconstamment :

un purpura thrombopénique,
un syndrome neurologique.

Nous en avons relevé 30 cas dont nous dressons, dans les pages suivantes, un tableau détaillé. Celui-ci comprend l'énumération :

- Des principaux signes cliniques ;
 - des résultats de laboratoire dont seuls les chiffres extrêmes sont retenus.
- Y sont aussi consignés :
- Le sexe et l'âge des malades ;
 - La durée d'évolution de la maladie ;
 - Le recul que l'on a pour l'appréciation de la durée de la guérison.

Ce tableau expose brièvement l'évolution clinique de 30 cas publiés dans la littérature, de formes curables de la maladie. Nous allons donc tenter d'en faire une synthèse clinique et de dégager quelques particularités.

Le premier cas publié sous le titre de « syndrome néphro-hémolytique » est celui de Bulher en 1952. Il s'agissait d'un garçon de onze mois, qui ne présentait pas de purpura.

Les derniers en date sont ceux de S.N. Javett et Coll (Johannesburg, 1962).

AUTEUR	SEXE AGE	ANTECED.	PRODR.	I.V.	SIGNES de DEBUT	G.R.	ANOM. G.R.	G. Bl.	PLAQ. PURPURA	OEDEME
BUHLER 1952	II m.	-	Diarrhée	8 j.	Pâleur Temp. 38° Rhino-ph.	2.080	-	18.000	-	+ visage
BERNHEIM 1952	IO m.	-	-	-	Fièvre Pâleur	1.900	-	-	-	-
ALLISON 1957	7 m.	-	Pâleur Vomiss.	-	Pâleur Anorexie	Bas Hb=4,9	+++	19.000	20.000	-
7	5 m. $\frac{I}{2}$	-	Rhino-ph. Vomiss.	18 j.	Pâleur Molécules Vomiss.	Hb=6,7	++	19.000	Basses	-
8	7 m.	Eczéma. Pneumop. à 4 mois	Pâleur	-	Ictère Vomiss.	Hb=6g	++	21.000	Rares	-
9	I m.	Prémat.	-	-	Pâleur Subictère	Hb=7g	++	-	-	-
GENTIL 1957	7 m.	-	Tr.dig.	4 j.	Pâleur Subictère	2.500	--	35.000	-	-
2	2 m.	-	Tr.dig.	3 j.	Pâleur Hématurie	2.600	--	22.600	-	-
4	8 m.	Débile Machit.	Tr.dig. Pâleur	-	Pâleur +++	2.200	--	28.600	-	-
5	8 m.	-	Vomiss.	3 j.	Pâleur Subictère	1.750	--	29.200	-	+ visage
6	o m.	-	Tr.dig. Pâleur	-	Pâleur +++	1.580	--	60.600	-	-
7	8 m.	Pneumop. aigüe à 5 mois	Tr.dig. Fièvre Toux	4 j.	Pâleur Fièvre Herpès	2.160	--	15.400	-	-
8	5 m.	-	Tr.dig. Fièvre Toux	-	Fièvre Pâleur Vomiss.	2.040	--	9.000	-	-
9	8 m.	-	Pâleur Asthénie	-	Pâleur Hypotonie	1.620	--	17.800	Echym.	-
IO	3 m.	-	Tr.urin. = Dysurie	10 j.	Pâleur	2.250	--	11.400	-	-

I.V. = Intervalle libre .---- ANOM. G.R. = Anomalies des globules rouges.

DIURESE	T.A.	ALBUM. g/100	UREE	HEMAT	T°	MOLOENA	S.NER	ETIOLOGIE	POUSS.	GUERIS.	RECUL
-	-	5 grs	0,28	+++	38°	-	-	Coombs -	2	1 mois	1 an
-	-	1,5 g.	0,90	+	-	-	-	-	1	15 j.	1 an
-	-	1 gr	1,25	+	38°	-	-	Coombs -	1	21 j.	3 mois
-	-	10 grs	0,53	+	-	+	-	Coombs -	2	21 j.	6 mois
-	-	7,2 g.	0,50	+	-	-	-	Coombs -	1	21 j.	6 mois
-	-	-	0,97	-	-	-	-	Coombs -	1	1 mois	-
-	-	1,2 g.	2,50	-	-	-	-	-	1	6 sem.	4 ans
-	-	4,3 g.	2,60	+++	-	-	-	-	1	1 mois	3 ans
-	-	2,4 g.	1,95	+++	-	-	-	Coombs - S.H. -	2	6 sem. (alb=10s)	3 ans
Oligurie	$\frac{14}{8}$	10 grs	1,47	+++	38°	+	-	Coombs - Toxique -	2	6 sem.	2 ans
-	-	+++	1,50	++	-	-	-	-	2	6sem. (alb.lég)	2 ans
-	-	4 grs	-	+	-	-	-	-	1	15 j. (alb.lég)	2 ans
-	-	0,20 g.	0,50	+++	39°	-	-	-	1	20 j.	2 ans
-	-	6 grs	1,40	++	-	-	-	-	1	1 mois	1 an
-	-	1 gr	0,93	-	-	-	-	Coombs - Toxique -	- -	-	-

ALBUM.= albuminurie - HEMAT.= hématurie - S.NER.= signes nerveux .
POUSS.= nombre de poussées - GUERIS.= délai de guérison

AUTEUR	SEXE AGE	ANTECED.	PRODR.	I.V.	SIGNES de DEBUT.	G.R.	ANOM. G.R.	G.B1.	PLAQ. PURPURA	OEDEME
BERTAUT 1957	9 m.	-	Vomiss. Fièvre	7 j.	Pâleur Angine	I.610	-	I5.600	Ecchym.	++.
ROBERT- SON 1957	5 m.	-	Rhino-p.	-	Anorexie Pâleur Vomiss.	3.100	-	I4.000	-	-
"	10 m.	-	Rhino-p.	-	Anorexie Pâleur Vomiss.	I.740	-	44.000	-	-
SHUMWAY 1957	21 m.	-	Infect. respir.	-	Pâleur	Hb=5,2	+++	-	Basses	-
LAMY 1958	3 ans	-	Otite Fièvre	5 j.	Vomiss. Hématurie Pâleur	I.050	-	26.400	I04.000 Pétéchies	-
MOZZICO NAGGI 1958	10 m.	-	Diarrhée Vomiss. Angine	-	Pâleur	2.050	+++	40.000	Normales Ecchym.	-
DORANTES 1960	10 a.	-	Infect. respir.	-	Vomissem. Pâleur Ecchym.	Hb=5,5	-	-	Basses Ecchym. Pétéchies	-
STENGEL 1960	1 an	-	-	-	Pâleur Vomiss.	2.400	-	I8.000	I50.000	-
"	8 mois	-	Vomiss. Moloena	2 j.	Pâleur Vomissem.	I.630	-	22.200	46.000	-
I JAVETT 1962	7 mois	-	Diarrh.	10 j.	Vomissem. Convuls.	2.400	-	8.000	54.000 Ecchym.	-
2	6 mois	-	Diarrhée	4 j.	Pâleur Vomissem. Subictère	2.100	++	46.200	40.000	-
3	7 mois	-	Diarrhée	3 j.	Vomissem. Pâleur Convuls.	2.700	-	22.200	50.000	-
4	8 mois	-	Diarrhée Fièvre	-	Vomissem. Hématurie Moloena	2.120	-	33.000	85.000	-
5	10 m.	Rougeole deux mois avant	Vomiss. Diarrhée Conjunc.	7 j.	Pâleur Hématurie Moloena	2.040	-	I6.900	25.000	-
6	9 mois	-	Diarrhée Asthénie	7 j.	Vomissem. Pâleur Convuls.	I.700	-	I2.100	Norm.	visage mains jambes
O.Sylv	9 mois	-	Diarrhée Vomiss. Angine	-	Pâleur	I.830	-	45.200	76.000	-

DIURÉSÉ	T.A.	ALBUM. g/100	UREE	HEMAT	T°	MOLOENA	S.NER	ETIOLOGIE	POUSS.	GUERISON	RECU
-	$\frac{11,5}{6}$	5,5 g.	2,50	+++	37°4	-	-	Coombs -	I	I mois	2 ans
-	$\frac{10}{7}$	+++	0,47	+++	-	-	-	Coombs -	I	3 sem. (alb.lég)	I an
-	$\frac{10,5}{7,5}$	+++	0,70	+++	-	-	-	Coombs -	I	3 sem. (alb;lég)	6 mois
-	$\frac{12}{8}$	++	0,67	+	38°	-	-	-	9	Décès récent	
Oligur.	$\frac{10}{6}$	++	3,80	++	37°8	+	-	ASO=800 un Séro-dg -	2	2 m I/2	-
-	$\frac{12}{7}$	6,6 g.	1,06	+	40°	-	-	Coombs - Toxique - Hémoc. -	I	4 sem. (alb.lég)	-
Oligur.	$\frac{14}{7}$	++	1,21	++	38°	-	Parest.	Coombs - B.W. - S.H. -	2	I mois	3 ans
Anurie	-	-	5,50	-	-	-	+++	Coombs -	I	I mois	8 mois
-	-	+++	0,60	+++	-	-	-	Coombs -	I	18 j.	I an
-	$\frac{15}{7}$	4 grs	1,35	+++	-	-	-	Virus - Coombs - L.E. -	I	3 sem. (alb=9s.)	-
-	$\frac{12}{8}$	++	0,79	+++	38°	-	-	Coombs - virus -	I	I mois	-
Oligur.	$\frac{14}{9}$	+++	0,41	+++	38°	+	-	Coombs - Virus -	I	3 sem. (alb=4 s)	-
Olig.	$\frac{13,5}{6,5}$	+	2,25	++	38°	+	-	Coombs - Virus - ASO=12 un.	I	I mois	-
-	$\frac{16}{9}$	+	0,61	++	38°	+	-	Coombs - Virus -	I	3 sem. (alb=10s)	-
Olig.	$\frac{13}{9}$	+	0,93	++	38°	-	-	-	-	5 sem. (alb=10s)	-
-	$\frac{8}{5}$	+++	0,90	+++	-	-	-	Coombs - Toxique - Déf.enzy.	I	7 mois	5 ans

Etude étiologique clinique.

L'examen de l'âge des enfants nous conduit à faire la constatation suivante : les malades sont presque exclusivement des nourrissons. En effet, sur 31 enfants, 28 ont un an ou moins — soit une proportion de 90 % ; le maximum de fréquence se situe entre sept et neuf mois, plus de la moitié des malades ont cet âge. (Remarquons au passage que le syndrome de Moschcowitz est très rare chez le nourrisson, tandis que le syndrome de Gasser y est très fréquent.)

Les deux sexes sont également atteints. Il n'y a pas de prédominance raciale.

Etude clinique.

I - ANTECÉDENTS

L'enfant est en général bien portant lorsque survient la maladie. Et jusque là, il s'est toujours bien développé.

Cependant, il faut signaler dans les antécédents immédiats :

- Une rougeole trois semaines auparavant ;
- Une prématurité chez un nouveau-né malade dès l'âge de un mois ;
- Une pneumopathie, dans deux cas (trois et quatre mois avant) ;
- Un eczéma infantile ;
- Un rachitisme associé à une débilité.

II - PRODROMES

A l'examen du tableau précédent, on constate qu'une fois sur deux, existe un intervalle libre entre les premières manifestations pathologiques et le début même de la maladie.

Ces prodromes sont de deux ordres :

a) D'ordre digestif, d'abord, le plus fréquemment. Il s'agit :

- de vomissement unique ou répété ;
- de diarrhée, le plus souvent liquide, parfois striée de sang rouge, traitée à domicile ; ce qui indique son caractère, dans l'ensemble, bénin.

b) D'ordre O.R.L. ou ophtalmo, plus rarement :

- rhino-pharyngite ;
- otite ;
- conjonctivite ;
- angine.

Ces troubles sans traitement agressif, s'amendent en général complètement, avant l'apparition des premiers signes de la maladie.

Cet intervalle libre varie de 3 à 7 jours le plus souvent ; les valeurs extrêmes étant 2 et 18 jours.

III - SIGNES DE DEBUT

L'entrée dans la maladie se fait assez rapidement. En 2 à 3 jours au maximum la maladie s'installe.

C'est la *pâleur* qui attire toujours d'abord l'attention. Elle intéresse les téguments et les muqueuses. Elle croît de jour en jour, sinon d'heure en heure. Elle donne au malade un teint livide ; on a l'impression d'une mort imminente. Elle s'amende rapidement après la première ou la deuxième transfusion sanguine.

Cette pâleur s'accompagne quelquefois d'un *subictère* ; ce qui confère alors au nourrisson un teint jaune-ivoire. (Les urines ne contiennent ni sels ni pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées : ce qui dénie l'origine hépatique de cet ictère.)

Autre signe de début : les *vomissements* ; le *moloena* se remarque aussi dès cette période.

Enfin s'associant aux précédents signes, c'est un *fléchissement de l'E.G.*, qui inquiète aussi les parents :

- Apathie, hypotonie ;
- Désintéressement de ce qui l'entoure ;
- Agitation, au contraire, ailleurs ;
- Refus de s'alimenter.

Moins souvent, c'est un signe rénal qui donne l'alarme : une *hématurie macroscopique*, plus visible à cet âge qu'une *oligurie*.

Chez trois malades, des *convulsions* généralisées apyrétiques sont venues aggraver le début de la maladie.

Certains des signes décrits, s'associent entre eux, car il est rare qu'un seul symptôme marque le début de la maladie, l'association la plus fréquemment observée étant :

- La pâleur ;
- les vomissements ;
- L'hématurie.

IV - PERIODE D'ETAT

En deux à trois jours donc, la maladie entre dans sa phase d'état, qui est caractérisée par l'association de quatre grands symptômes :

1° *Le syndrome anémique.*

« L'anémie est aiguë, inaugurale, hémolytique, acquise et primitive, extra-globulaire, non de type anticorps avec distorsion et fragmentation érythrocytaires très spéciales. »

Elle est d'apparition brutale, la pâleur, nous l'avons dit, devenant rapidement intense. Elle est hémolytique ; elle s'accompagne en effet :

- d'une élévation de la bilirubinémie indirecte du stéréobilinogène fécal, du fer sérique ;
- d'une hémoglobinurie ;
- d'une urobilinurie.

L'examen d'une lame de sang circulant permet :

a) De chiffrer l'anémie souvent à moins de 2 000 000 (chiffre le plus bas : 1 050 000).

b) De voir et de compter :

- des réticulocytes (jusqu'à 32 %) ;
- des érythroblastes.

c) De noter :

- une anisocytose ;
- une anisochromie ;
- une poikilocytose ;
- une polychromatophilie.

d) De déceler, trois fois sur dix, des anomalies érythrocytaires, sur lesquelles de nombreux auteurs insistent (Allison), qui consistent en une :

- distorsion ;
- fragmentation ;
- rétraction

souvent très importantes et dont la cause est inconnue. (Ces anomalies ne sont pas particulières à cette maladie.)

e) De remarquer :

- la présence de quelques sphérocytes, et plus rarement,
- de corps de Lowell-Jolly ;
- l'absence de corps de Heinz.

f) De compter les globules blancs :

- qui sont durant deux à trois jours, très augmentés en nombre (jusqu'à 60 600), mais habituellement autour de 22 000 ;
- qui sont accompagnés, assez souvent, de quelques-unes de leurs formes jeunes.

(Ces deux faits sont la conséquence d'une sollicitation brutale de la moelle osseuse, qui lance dans le sang circulant tous les érythrocytes dont elle dispose, mais aussi un nombre important de leucocytes et de formes immatures.)

- g) D'observer, très rarement, en quantité non négligeable, des cellules difficiles à différencier d'authentiques cellules blastiques.

La moelle osseuse est riche, sans hiatus, sans anomalie, avec une forte réaction érythroblastique, et avec la présence de mégacaryocytes normaux.

Enfin, la résistance globulaire est normale, de même que la fragilité en solution saline.

2° *Le purpura thrombopénique* n'est pas un signe constant de la maladie ; il ne se manifeste qu'une fois sur deux. Si les observations sans purpura thrombopénique sont incluses dans le tableau des formes curables de la maladie étudiée, c'est que nous pensons, avec Royer, Javett que la similitude des cas cliniques nous y autorise.

La thrombopénie, quand elle existe, est flagrante : autour de 50 000 (taux minimum : 30 000/mm³). Le temps de saignement est très augmenté, voire incomptable. Le caillot est irrtractable.

Cliniquement, 7 malades sur 31 ont présenté un purpura :

- Six fois sous forme d'ecchymoses siégeant sur les jambes ou le dos, et dans notre observation, dans la région sous-linguale et dans la région péri-anale ;
- Une fois sous forme de pétéchies sur les bras.

Des hémorragies viscérales sont aussi décrites, à type de moloena essentiellement. Il faut signaler l'absence de parallélisme entre l'importance de cette thrombopénie et la gravité du syndrome hémorragique.

3° *La néphropathie* est le troisième grand signe de la maladie. C'est un symptôme constant, le plus long à régresser. Il est présent dès le début de la maladie, mais peut ne se manifester que quelques jours après, car l'examen d'urines n'est pas toujours systématique chez le nourrisson.

Il s'agit essentiellement d'une glomérulo-néphrite :

- a) L'albuminurie est constante, parfois importante (jusqu'à 25 g %). Elle sera, nous le verrons, la dernière à disparaître.
- b) L'hématurie est présente neuf fois sur dix, souvent en grande quantité.
- c) Dans plus de la moitié des cas, il y a dans les urines des *cyndres granuleux*.
- d) Quatre fois sur dix, une *hypertension artérielle* a été découverte ; elle est en moyenne de 12/8, et au maximum de 16/9.
- e) Plus rarement dans deux cas sur dix on remarque :
 - Un œdème, peu important et rapidement régressif ; c'est au niveau du visage qu'il se manifeste le plus volontiers ;
 - Une oligurie : en réalité, c'est un signe qui, chez le nourrisson, est difficile à apprécier ;
 - Un seul malade fut anurique (chez ce malade, le taux d'urée fut le plus élevé et des signes nerveux manifestés compliquèrent l'évolution) ;
 - Une élévation de l'urée sanguine, témoin d'une insuffisance rénale associée, fut décelée constamment. Très variable dans son importance, son taux oscille entre 0,41 et 5,5 g %, la valeur moyenne étant 1,30 g %.

Les troubles électrolytiques accompagnant cette néphropathie n'ont rien de particulier : ce sont ceux de toute insuffisance rénale.

4° *Le syndrome neurologique* est le moins fréquent des quatre syndromes de la maladie ; il ne s'est manifesté que cinq fois sur trente et une et dans des cas différents qui méritent une discussion particulière.

Le premier cas est celui rapporté par Stengel : il s'agit d'un malade hospitalisé dans le service du Professeur Royer, dont l'évolution s'est compliquée de troubles neurologiques :

- Des convulsions généralisées ont succédé par deux fois à des ex-sanguino-transfusions ;
- Une paralysie faciale droite discrète, une hémiparésie droite, qui ont bien régressé.

Ces troubles entrent bien dans le cadre clinique du syndrome de Gasser. Dans l'observation n° 3 de cet auteur, l'hémiparésie était rapportée, à l'examen anatomique, à un ramollissement cérébral G., en bande sous-corticale.

Le deuxième cas est celui décrit par Dorantès et Coll, au Mexique en 1960. Deux poussées à dix-neuf mois d'intervalle, sont survenues chez une malade de dix ans. Les troubles neurologiques se sont manifestés de deux façons différentes.

- Des paresthésies au niveau de la main gauche ;
- Une parésie du membre supérieur gauche ;
- Des céphalées.

Ces troubles ont été fugaces, variables et ont bien régressé.

Lors de la seconde poussée, ces symptômes ont réapparu avec les mêmes caractères, cette fois à droite. Mais ils se sont aggravés et ont abouti au coma.

Dans ce cas, la clinique entre bien dans le cadre de la maladie de Moschcowitz, d'autant plus que la maladie rénale était au second plan.

Javett et Coll rapportant trois observations avec convulsions généralisées, apyretiques, survenues à la phase de début. Elles peuvent se diviser en deux groupes :

- a) Le premier est représenté par l'observation d'une fillette de sept mois qui, un peu après une diarrhée traitée par du Chloramphénicol, vomit et eut trois crises convulsives. L'albuminorachie était à 1,24 g %. La calcémie était abaissée à 54 mg %.
 - Il est difficile de savoir si les convulsions ont été liées à l'hypocalcémie ou à une cause neurologique, dépendant ou non de la maladie rénale.
 - b) Le deuxième groupe comprend les cas n° 3 et 6 ; le taux du calcium n'est pas précisé ; le liquide céphalo-rachidien est normal.
- Javett ne pense pas que les convulsions soient explicables par une microangiopathie cérébrale ou une hémorragie cérébrale, et il admet qu'elles peuvent être en rapport avec l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale.

5° Signes associés.

- a) L'examen clinique de ces malades n'apporte guère d'autres éléments :

- Le foie est parfois légèrement hypertrophié ;
- Une splénomégalie modérée peut être constatée ;
- Il y a quelquefois une polymicroadénopathie ;
- Il n'y a pas de signes d'atteinte cardiaque.

- b) Dans tous ces cas, l'état général est habituellement déficient. On constate :

- Une anorexie ;
- Une apathie ;
- Parfois de la fièvre à 38°, rarement à 40°.

V - EVOLUTION

L'état général du nourrisson s'améliore, habituellement, assez vite. Il arrive cependant qu'il vomisse durant encore quelques jours ; que l'appétit ne se rétablisse pas immédiatement.

En fait, l'amélioration de l'état général est parallèle à l'amélioration des examens de laboratoire.

- a) C'est le purpura thrombopénique qui régresse le plus rapidement et le plus complètement. Le chiffre des plaquettes redevient normal en une semaine. Les signes cutanés (et le moloena) ne se sont manifestés qu'en début de maladie.
- b) Les convulsions ne se reproduisent plus en cours d'évolution.
- c) L'anémie hémolytique est, plus ou moins rapidement, réparée par les transfusions sanguines. Il n'est pas rare qu'une deuxième poussée d'hémolyse survienne dans les deux premières semaines, rarement les érythrocytes à leur taux initial. Il faut environ un mois pour que les hématies atteignent le chiffre de 4 000 000.

La N.F.S. se normalise (exception faite des hématies) en quelques jours ; disparaissent rapidement du sang circulant :

- les érythroblastes ;
- les formes immatures des leucocytes ;
- la réticulocytose régresse plus lentement.

Les anomalies érythrocytaires disparaissent à mesure que l'anémie se répare et que les signes de dysfonctionnement rénal régressent.

- d) La néphropathie, comme nous venons de l'écrire, s'améliore parallèlement au syndrome anémique. En un mois environ, le syndrome rénal aura disparu à peu près complètement.
- L'œdème, l'oligurie, l'hématurie, la cylindrurie s'effacent d'abord. Puis c'est la T.A. qui se normalise. Enfin, l'urée sanguine retrouve son taux normal en trois semaines environ.

L'albuminurie persistera plus longtemps, durant cinq à dix semaines. Ce sera le dernier signe de la maladie à disparaître.

Notre observation a été marquée par une durée d'évolution plus longue de l'affection rénale, puisque c'est seulement après sept mois de maladie que l'hématurie et l'albuminurie ont disparu.

Dans tous les cas, il faut, une fois encore, souligner le parallélisme qui existe entre l'évolution des symptômes sanguins et rénaux, et ce, quel que soit la longueur de la maladie.

Ce fait prouve bien que l'association de ces deux signes n'est pas une simple coïncidence.

Cette évolution se fait en une ou deux poussées au maximum, la rechute se produisant alors que la première poussée n'a pas encore entièrement régressé. Deux exceptions cependant déjà signalées :

1° L'observation de Shumway rapportant le cas d'une fillette âgée de vingt et un mois lors de la première atteinte de la maladie, qui a présenté huit poussées successives dont cinq après une affection respiratoire aiguë. La splénectomie n'a modifié en rien l'évolution fatale de la maladie.

2° L'observation de Dorantès : la patiente âgée de dix ans a eu, dix-neuf mois après la première, une deuxième poussée. Celle-ci fut beaucoup plus sévère que la précédente. Un mois après le début de cette seconde poussée, la malade tomba dans le coma. C'est dans cet état qu'elle subit une splénectomie. Deux mois après, la poussée avait régressé. Trois ans après, la malade était toujours en bonne santé et les examens biologiques étaient normaux.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce cas particulier au cours de la discussion anatomo-pathologique.

Si la maladie n'évolue qu'en une ou deux poussées, la guérison semble totale et définitive.

Nous avons maintenant un recul de cinq ans pour notre observation personnelle ; le dernier et très récent bilan est normal (janvier 1963).

VI - TRAITEMENT

Le traitement de cette maladie dont on ignore la pathogénie ne peut être que symptomatique.

1° L'apport de sang frais en est l'élément essentiel :

- soit en transfusion, au besoin répétée, de façon à ce que les G.R. atteignent le chiffre de 3 000 000 ou 3 500 000 ; réalisée par petites quantités de 50 ou 75 ml ;
- soit en exsanguino-transfusion, de façon :
 - à réparer les anomalies érythrocytaires,
 - à stopper la poussée urémique,
 - à corriger les désordres électrolytiques éventuels.

Cet apport sanguin est, de toute évidence, utile. Il permet une remontée plus rapide des G.R. ainsi qu'un gain parallèle d'hémoglobine et de plaquettes. Il permet, en somme, de franchir plus aisément le cap difficile de l'hémolyse.

Mais le malade peut guérir de son anémie sans transfusion, comme dans l'observation privilégiée de Mme Buhler (1952). Les parents du malade ayant refusé l'hospitalisation, les transfusions sanguines ne purent être faites. La maladie évolua normalement dans les délais habituels, sans séquelle ni rechute.

2° En cas de gros désordres électrolytiques, ce qui est rare, des perfusions adéquatées sont administrées.

3° Des antibiotiques sont aussi prescrits en cas d'infection évidente, ou même de façon à prévenir ce genre de complication.

4° Presque tous les auteurs ont ajouté des Corticoïdes :

- soit sous forme d'ACTH : 40 unités par jour ;
- soit sous forme de prednisone à la dose de 2 à 3 mg par kilo de poids, en moyenne, durant quatre à cinq semaines environ.

L'efficacité de ce traitement par les corticoïdes est contestée par beaucoup d'auteurs. Certains malades n'ont pas reçu de corticoïdes et ont cependant guéri (Allison et Robertson). Dans une autre observation (Javett, cas n° 4) le traitement fut interrompu au 12^e jour par une varicelle : le nourrisson a bien guéri. A l'opposé, Gasser, dans les observations présentées en 1955, a prescrit de la prednisone à ses malades sans succès.

Cependant, si ce traitement ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution et le pronostic de la maladie, les auteurs s'accordent pour admettre son action sur l'amélioration de la thrombopénie.

5° La splénectomie a été pratiquée chez deux malades.

- La première fois par Shumway, en raison de la fréquence des récidives. Elle n'a nullement modifié l'évolution de la maladie qui se termina, quelques années après par la mort.
- La seconde fois, c'est Dorantès qui en a posé l'indication chez sa malade, alors dans le coma. L'anémie hémolytique était très importante, la thrombopénie très basse et sans tendance à l'amélioration, malgré les transfusions. Enfin, les signes neurologiques étaient très accusés. La malade était dans le coma lors de l'intervention. Dès le lendemain, le coma s'estompait et deux mois après, la malade entrait en convalescence, après un traitement post-opératoire de prednisone suivi d'ACTH. (Signalons qu'un traitement médical identique avait été donné avant l'intervention, mais sans résultat puisque la maladie s'aggrava jusqu'au coma.)

En résumé, les transfusions sanguines ont toujours été bénéfiques pour passer le cap de l'hémolyse ; les corticoïdes ont une action controversée, en tous cas peu spectaculaire.

La splénectomie, pratiquée une fois, a été suivie d'une véritable résurrection.

VII - FACTEURS DE PRONOSTIC

Il semble que l'atteinte rénale soit l'élément de gravité le plus important ; les facteurs les plus péjoratifs étant :

- Une anurie inaugurale ;
- Une urémie ascendante ;
- L'apparition d'œdèmes en cours d'évolution ;
- De même la survenue de signes neurologiques en foyer est de mauvaise augure.

Aussi, peuvent être considérés comme éléments favorables :

- Une atteinte rénale modérée (peu d'œdème, un taux d'urée qui ne s'élève pas, une diurèse suffisante : tous signes qui doivent être à leur maximum dès le début de la maladie) ;
- L'absence de signes neurologiques à la période d'état ;
- L'absence de poussées successives, nombreuses.

Il semble que ni l'intensité de l'anémie hémolytique, ni celle du purpura thrombopénique n'aient d'influence sur le pronostic.

DISCUSSION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La symptomatologie des formes curables que nous venons d'exposer, se rapproche beaucoup de celle du syndrome de Gasser. Tous les auteurs s'accordent pour intégrer les formes curables dans ce syndrome.

De même celui-ci ne diffère cliniquement de la maladie de Moschcowitz que par quelques nuances ; celles-ci sont de jour en jour moins nettes, car le cadre clinique de la maladie de Moschcowitz s'élargit de plus en plus. Nous avons vu en effet que le purpura thrombopénique n'est plus nécessaire au diagnostic, que les signes rénaux peuvent occuper le premier plan.

Puisqu'il y a un rapport clinique étroit entre les syndromes de Moschcowitz et de Gasser, n'y a-t-il pas, non plus, un rapprochement à faire entre leurs lésions anatomo-pathologiques ? Certains auteurs le pensent.

Ils se basent pour étayer cette hypothèse sur des arguments expérimentaux et cliniques.

1. Faits expérimentaux.

Il s'agit de la réaction de Schwartzman, qui consiste à injecter dans les veines de l'animal (lapin-rat) une solution de toxines bactériennes (ménigococciques ou staphylococciques) à deux reprises différentes avec un intervalle de vingt-quatre heures. Le résultat anatomo-pathologique est une nécrose corticale rénale bilatérale.

Thomas et Good (1952) ont montré que « la nécrose corticale est secondaire à la thrombose de capillaires glomérulaires par des masses homogènes d'une substance éosinophile, dont les propriétés tinctoriales sont celles de la substance fibrinoïde, et apparaissant dans la lumière de ces vaisseaux peu d'heures après la dernière injection d'endotoxine.

Cette thrombose vasculaire apparue en premier, est noyée, par la suite, au milieu de la nécrose corticale.

Les lésions diffèrent suivant les doses employées :

- A faible dose : nombreuses taches ponctuelles blanchâtres et hémorragiques à la surface des reins ;
- A forte dose : plages de nécrose confluentes ; zone d'hémorragies atteignant tout le cortex ;
- Enfin, plus la lésion rénale est importante, plus étendues et plus fréquentes sont les lésions des autres organes.

Cependant, ces faits expérimentaux n'expliquent pas tout : il semble que la paroi vasculaire soit peu atteinte (alors qu'elle l'est de façon importante dans la M.A.T.). La nature des thromboses est obscure (le test de digestion trypsique détruit ces thromboses et non celles de la M.A.T.). Enfin, il n'y a pas ici d'anémie hémolytique.

Cependant, cette expérience apporte une précision très importante : une nécrose corticale rénale peut succéder à une occlusion des artérioles glomérulaires, quel que soit son origine. Cette nécrose du cortex peut même s'accompagner de lésions de nécrose et d'hémorragies dans la médulla.

2. Faits cliniques.

Il existe quelques observations où la coexistence de lésions de nécrose corticale rénale et de lésions de M.A.T. a été remarquée.

- a) Le cas n° 3 de Gasser est significatif. « La lésion fondamentale est une M.A.T. de Symmers, avec une atteinte capillaire rénale, myocardique, cérébrale, pulmonaire, intestinale et surrénalienne. Dans le myocarde, il y avait peu de nécrose ischémique. Comme cause déterminante des lésions rénales, il y avait une nécrose corticale rénale, en plaques confluentes. »
- b) Une observation publiée par Nezelof et Aussannaire (1957) est aussi caractéristique :
« Lésions vasculaires artériolaires et artérielles (moyen calibre), rarement atteinte capillaire, nécrose fibrinoïde, intéressant la paroi vasculaire, ou bien les couches internes endothéliales et sous-endothéliales. Pas de réaction

inflammatoire, ni prolifération cellulaire ; dans la moitié des cas il s'y ajoute une thrombose hyaline de la lumière vasculaire. Les lésions siègent :

- dans les reins, où elles s'accompagnent d'une nécrose corticale et sous-corticale bilatérale et symétrique ;
- dans le pancréas, avec aussi des lésions infarctoides et de nécrose ischémique tout à fait typique. R.A.S. par ailleurs. »

c) Observation publiée par Royer en 1960 (cas n° 6) : « Nécrose corticale par plages "*Patchy cortical necrosis*" de Sheehan et Moore. En bordure des zones de nécrose ou des zones moins altérées, lésions de M.A.T. au niveau des artérioles différentes des glomérules. Ailleurs R.A.S. »

d) Observation publiée par Royer en 1960 (cas n° 1) : « Lésions de M.A.T. dans le rein, cerveau, surrénales. En un point de la préparation, il existe un petit îlot infarci où les tubes sont nécrosés. »

A la lumière de ces différentes observations, Royer, Mme Habib, Mathieu reconnaissent qu'une cause possible de nécrose corticale avec ou sans hémorragie médullaire, peut être chez l'enfant une M.A.T. rénale.

Nezelof et Aussannaire écrivent que les lésions de M.A.T. compromettent l'irrigation et déterminent des lésions ischémiques allant jusqu'à la nécrose.

Ainsi ces faits anatomo-pathologiques joints aux constatations expérimentales décrites auparavant inclinent à inclure les syndromes de Moschcowitz et de Gasser, et la maladie décrite par Royer, Mme Habib et Mathieu dans un même cadre nosologique, la lésion initiale étant une M.A.T. localisée au rein ou généralisée.

La maladie que nous avons décrite, entrerait donc aussi dans ce cadre. La preuve irréfutable résiderait dans la découverte des lésions anatomo-pathologiques par biopsie rénale faite en période évolutive et répétée.

Celle-ci permettrait donc de porter un diagnostic, mais aussi de suivre l'évolution des lésions de façon à connaître la cicatrisation : ce qui peut-être donnerait le moyen de faire un diagnostic rétrospectif.

L'observation de Dorantés est plus concluante, puisque la splénectomie a permis, découvertes dans la rate correspondaient au diagnostic clinique, mais aussi qu'il existe des formes curables de maladie de Moschcowitz. (Chez l'adulte aussi, il en a été décrit quelques cas).

L'observation de Shumway corrobore l'hypothèse avancée par Royer, Mme Habib et Mathieu à savoir qu'en présence d'une poussée unique la guérison est possible, mais que d'autres poussées assombrissent sérieusement le pronostic.

En effet, on peut admettre que les formes curables sont le fait de lésions limitées, mais irréversibles. Les récidives, par la création de lésions nouvelles, diminuent les chances de survie, en compromettant la fonction du ou des organes atteints.

Dans ces formes curables, quelles sortes de lésions peut-on espérer trouver ? Il est probable que des lésions de M.A.T. et de nécrose du cortex rénal sont susceptibles d'être découvertes lors des biopsies.

On peut aussi imaginer que l'on mettra plus souvent en évidence chez le nourrisson (qui fait plus volontiers un syndrome de Gasser) des lésions de nécrose rénale, tandis que chez l'enfant plus grand, les lésions de M.A.T. seront plus fréquentes.

Dans deux observations, un examen d'organe a été fait :

Shumway l'a pratiqué, en dehors de toute poussée évolutive, à cause du syndrome hémorragique « réactions inflammatoires anciennes de quelques glomérules ». Quant à l'examen de la rate après splénectomie, il n'a montré aucune lésion vasculaire. Ces résultats qui n'apportent aucun renseignement, ne doivent pas étonner, quand on sait l'évolution assez rapide des lésions de M.A.T.

L'observation de Dorantés est intéressante, car elle montre que les lésions par l'examen de la rate, la découverte de lésions du M.A.T.

La biopsie rénale serait donc d'un grand intérêt ; mais les risques opératoires en rendent l'indication bien difficile.

PATHOGENIE

Trop d'hypothèses pathogéniques sont actuellement soulevées pour que l'explication soit acquise.

Rôle de la sérotonine.

Debré et Mozziconacci attribuent un rôle important à la sérotonine dans la genèse de la nécrose corticale rénale.

La sérotonine provient de trois sources différentes : les plaquettes, le tractus gastro-intestinal, le cerveau. Ses points d'action se situent surtout au niveau du muscle lisse (contraction), de l'appareil respiratoire, du cerveau.

Chimiquement, c'est la 5-hydroxy-tryptamine qui s'élimine sous une forme acide (la 5-hydroxy-indole-acétique) par voie urinaire, à la dose de 5 à 15 mg par 24 heures.

Expérimentalement, une nécrose corticale rénale peut être reproduite chez le rat par perfusion I.V. de sérotonine : les lésions étant comparables à celles observées cliniquement (Page et Glendening, 1955).

Aussi, lors du processus thrombopénique, la lyse plaquettaire libère de la sérotonine dont l'action hypertensive prolongée sera particulièrement nette sur les artérioles et les capillaires rénaux et pourra provoquer une nécrose corticale rénale.

De même, expérimentalement, l'hémoglobine injectée par voie I.V. peut entraîner une vaso-constriction artériolaire touchant électivement la zone corticale rénale (De Maria-Harris, 1955).

Ainsi, anémie hémolytique et thrombopénie peuvent s'accompagner de nécrose corticale rénale.

Cet exposé physio-pathologique est intéressant mais il n'explique pas :

- a) La cause première de l'hémolyse et de la thrombopénie.
- b) Le fait qu'il existe d'authentiques nécroses corticales rénales sans thrombopénie. (Pour Gasser, il est invraisemblable que l'hémoglobine libre puisse conduire seule à des lésions de nécrose corticale ischémique.)
- c) Les lésions de M.A.T. associées parfois aux lésions de nécrose.

Origine bactérienne ou toxique de la maladie.

- a) Nous avons vu en effet qu'expérimentalement une injection de toxines bactériennes pouvait conduire à une M.A.T. et à une nécrose corticale rénale, mais n'expliquait pas l'anémie hémolytique. D'autre part, ces lésions expérimentales différaient des lésions observées en clinique humaine.
- b) Certains auteurs soulèvent l'hypothèse d'un relai immunologique entre l'infection bactérienne (ou atteinte toxique) et les lésions.

Gasser écrit : « Il est possible que chez ces enfants, en rapport avec une affection grave et torpide, comme c'était le fait dans la majorité des cas, l'ischémie rénale soit due à de fortes réactions antigène-anticorps. Celles-ci provoqueraient :

- D'une part une hémolyse massive intra-vasculaire ;
- D'autre part (peut-être par des spasmes vasculaires-réflexe) une nécrose corticale rénale.

Quelques observations apportent en effet des arguments à cette thèse :

1° D'ordre immunologique :

- Une recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaire (test de Coombs) s'est parfois révélée positive (Gasser cas n° 5 - Gardner, Lennox et Da - Norton et Coll) ;
- Une hémolysine chaude, active en milieu acide, sur les hématies du malade seulement et provoquant une hémolyse rapide a été mise en évidence par Clément.

Mais ces cas sont rares et ne concernent que les cas mortels. Jamais les recherches, dans les formes curables décrites, n'ont été positives.

2° D'ordre clinique :

Gasser évoque une affection torpide et grave, à l'origine de cette réaction antigène-anticorps.

Si l'on constate parfois une infection respiratoire grave ou une infection intestinale aiguë au début de la maladie, par contre, dans de nombreux cas, la preuve de cette infection n'a été faite :

— ni par l'examen clinique ;

— ni par le laboratoire :

Hémocultures : —

Recherches virales : —

Recherche de SH : —

ASO : taux normal.

La recherche d'un toxique n'a jamais été couronnée de succès.

Déficit enzymatique érythrocytaire.

Depuis quelques années, dans l'étiologie des anémies hémolytiques, un nouveau chapitre s'est ouvert : celui d'un déficit enzymatique des hématies.

Il porte actuellement sur trois enzymes :

— Glucose 6 phosphate déshydrogénase ;

— 6 phospho-gluconique déshydrogénase ;

— Pyruvate-kinase.

Or, nos recherches à ce sujet n'ont pas permis de déceler le moindre déficit (de même Javett dans ses cas n^{os} 2 et 3).

Etiologie virale.

Javett, par un raisonnement que nous allons rapidement exposer, voudrait prouver l'origine virale de la maladie.

« Séparément, les trois symptômes fondamentaux de la maladie peuvent être dus à un virus. Ainsi :

a) La thrombopénie peut être la conséquence d'une mononucléose infectieuse (Angle et Alt, 1950 - Wallerstein - Madison). Stefanini et Dameshek écrivent qu'une infection bactérienne ou virale pouvaient modifier les plaquettes et les rendre auto-antigéniques.

b) L'anémie hémolytique a été décrite au cours d'infections virales telles que : hépatite, pneumonie, mononucléose infectieuse.

c) Le rapport néphrite-virus est plus rarement observé. Cependant la néphrite peut compliquer une rougeole, une vaccine, une mononucléose. Bates a observé une néphrite qui n'était sûrement pas en rapport avec le streptocoque et qu'il décrivait être d'origine virale. »

Et Javett conclut : « Si donc, une infection virale peut être retrouvée à l'origine de chaque symptôme, il est logique de penser qu'elle peut l'être, lorsque les trois signes sont associés.

Le point de départ étant la diarrhée, après un intervalle libre de dix jours, la réaction allergique a pour conséquence une atteinte des G.R., des plaquettes et du tissu rénal qui se manifeste par une anémie hémolytique, une thrombopénie, une néphropathie. »

C'est un raisonnement bien séduisant, mais plus mathématique que clinique. En tous cas, il lui manque un élément essentiel : la mise en évidence d'un virus, qui malgré les nombreuses recherches à tous les stades de la maladie, s'est toujours montrée négative.

Conclusion.

Rien, dans l'état actuel des choses, ne permet de trancher le débat. Aucun élément formel ne permet d'incriminer une bactérie, un virus, un toxique.

La plupart des auteurs concluent à un phénomène d'hypersensibilité ou à une maladie d'adaptation.

CONCLUSION

Chez un nourrisson de neuf mois, nous avons observé une maladie associant :
une anémie hémolytique,
un purpura thrombopénique,
une néphropathie.

Après une évolution de sept mois, l'enfant a guéri ; aucune récurrence n'est survenue. Un bilan clinique et biologique récent n'ayant montré aucune anomalie, nous pensons, disposant d'un recul de cinq ans, que la guérison peut être considérée comme totale et définitive.

Trois maladies décrites à ce jour ont une symptomatologie clinique très voisine, mais diffèrent entre elles par leurs lésions anatomo-pathologiques.

- La maladie de Moschcowitz se caractérise par des lésions de microangiopathie thrombotique généralisées décrites par Symmers ;
- La maladie décrite par Royer, Mme Habib et Mathieu se traduit aussi par des lésions de microangiopathie thrombotique mais exclusivement localisées au rein ;
- La maladie de Gasser comporte des lésions de nécrose corticale rénale bilatérale.

Par ailleurs, la maladie de Moschcowitz atteint plus volontiers le grand enfant tandis que la maladie de Gasser se manifeste plutôt chez le nourrisson. Enfin, ces maladies sont toujours mortelles.

Dans la littérature, nous avons retrouvé trente observations dont la symptomatologie est comparable, mais qui ont un pronostic favorable. Nous avons donc tenté de faire une synthèse clinique des formes curables qui nous a conduit à poser le problème des relations existant entre les tableaux classiques et le nôtre.

Nous avons ainsi remarqué que la très grande majorité des malades guéris étaient des nourrissons de moins d'un an.

La symptomatologie clinique présente quelques particularités :

- La maladie touche des nourrissons jusque là bien portants ;
- L'anémie hémolytique est inaugurale, s'accompagnant d'anomalies érythrocytaire ;
- Le purpura thrombopénique est inconstant ;
- La néphropathie est un des éléments essentiels du pronostic.

Les signes rénaux sont les derniers à disparaître.

Le traitement comprend :

- Des transfusions de sang qui aident à passer le cap de l'hémolyse ;
- Des corticoïdes dont l'action est discutée par certains auteurs ;
- Des antibiotiques qui évitent l'apparition d'infections intercurrentes ;
- Dans un cas, la splénectomie a nettement stoppé l'évolution qui paraissait devoir être fatale.

La classification nosologique est difficile, en l'absence de critère anatomo-pathologique. La biopsie rénale faite en pleine période évolutive apporterait de précieux renseignements ; mais elle n'est pas sans danger.

L'étiologie du syndrome reste obscure. Aucune recherche n'a permis, jusque là, de déceler un facteur commun précis, qu'il soit :

- d'origine bactérienne ;
- virale ;
- toxique ;
- immunologique ;
- ou érythrocytaire par déficit enzymatique.

Vu le Doyen :
BINET.

Vu le Président de Thèse :
Julien MARIE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLISON A.C. — Acute haemolytic anemia with distorsion and fragmentation of érythrocytes in children. (*Brit. J. Haemat.* 3, I, 1957.)
- BERNHEIM M. — Néphrite aiguë du nourrisson. (*Progrès Médical* 21, 1952.)
- BERTAUT M. — Contribution à l'étude des néphro-anémies du nourrisson. (Thèse, Paris, 1957.)
- BUHLER Mme. — Contribution à l'étude des syndromes néphro-hémolytiques (Thèse, Paris, 1952.)
- CLEMENT P. — Purpura thrombocytopénique thrombotique (maladie de Moschcowitz) chez une enfant de dix mois. (*Presse Méd.* 65, 2144, 1957.)
- DEBRE R., MOZZICONACCI P., BRISSAUD H.E., LAGRUE G., HABIB R. — Purpura thrombocytopénique et néphropathies. (*Arch. Fr. de Pédiatrie* 15, 289, 1958.)
- DREYFUS B., DAUSSET J., VIDAL G. — Etude clinique et hémolytique de douze cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. (*Revue Fr. d'Hémat.* 6, 349, 1951.)
- DORANTES S., SOTO R., ESPARZA H., CASTREJON O. — Purpura thrombocytopénica thrombotica. Remision espontanea y remision coincidente con splenectomy y administration de ACTH, esteroides y quinaquina. (*Bol. med. del Hosp. Inf. de Mexico* 17, 199, mars-avril 1960.)
- EVANS R.S. and al. — Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. (*Arch. Intern. med.* 87, 48, 1951.)
- GASSER C., GAUTIER E., STECK A., SIEBENMANN R.E., OECHSLIN R. — Hämolytisch-urämische Syndrome; bilaterale Niereninsuffizienz bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. (*Schweiz. med. Woch.* 85, 905, 1955.)
- GENTIL M. — A propos de dix cas d'anémie hémolytique avec syndrome rénal, observés dans le service de médecine infantile de l'Hôpital Général du Havre. (Thèse, Paris, 1957.)
- JAVETT S.N. and al. — Syndrome of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy. (*Pediatrics* 29, 209, 1962.)
- LAMY M., NEZELOF C., AUSSANNAIRE M., Mlle JAMET M.L., MATHIEU M. — Les atteintes rénales dans le purpura thrombotique thrombocytopénique. (*Arch. Fr. de Pédiatrie*.)
- LELONG M., JOSEPH R., BERTRAND J., LE TAN VINH, MATHE G., JOB J.-C. et ROIDOT M. — La nécrose corticale des reins chez le nourrisson et l'enfant. (*Arch. Fr. de Pédiatrie* 12, 793, 1955.)
- MATHIEU H. — La maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein. Essai d'isolement d'un type anatomo-clinique de néphropathie aiguë avec anémie hémolytique et éventuel purpura thrombocytopénique. (Thèse, Paris, 1958.)
- MOSHCOWITZ E. — Acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries. (*Arch. Int. de Med.* 36, 89, 1925.)
- MOZZICONACCI P., DREYFUS B., ATTAL C., GIRARD F., RAYNAUD E.J. — Intérêt des modifications morphologiques des hématies au cours des anémies hémolytiques avec néphropathies hématuriques. (*Sem. des Hôp. [ann. de Péd.]* 34, 2812, 1958.)
- NEZELOF C. et AUSSANNAIRE M. — Purpura thrombocytopénique thrombotique. (*Journées Pédiatriques*, page 221, 1957.)
- PAGE E.W., GLENDENING M.B. — Production de nécroses corticales du rein avec la sérotonine. (*Am. J. Med.* 19, 285, 1955.)